

A02

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-301789

(43)公開日 平成8年(1996)11月19日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/32			A 6 1 K 47/32	C

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 6 頁)

(21)出願番号	特願平8-132548	(71)出願人	390023607 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト BAYER AKTIENGESSELLS CHAFT ドイツ連邦共和国デー51368 レーフエル ケーゼン (番地なし)
(22)出願日	平成8年(1996)5月1日	(72)発明者	ベンカターランガラオ・カニカンテイ ドイツ51381レーフエルケーゼン・クベテ インガーシュトラッセ24アー
(31)優先権主張番号	1 9 5 1 5 9 7 2 . 1	(72)発明者	ボルフガング・ミュク ドイツ42113ブツベルタル・オベレベル ガーハイデ16
(32)優先日	1995年5月2日	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
(33)優先権主張国	ドイツ (D E)		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 活性化化合物の調節された放出性を有する製剤およびそれらの製造方法

(57)【要約】

【課題】 安全性および患者のコンプライアンスを改良するために、特に長期処置で1日当たりの投与頻度を減少させることができる製剤を得ること。

【解決手段】 0.5~10重量部の約15,000~1,000,000の平均分子量を有するポリビニルピロリドンまたは他の共沈物生成性重合体中の共沈物としての1重量部の無定形の活性化化合物、並びに適宜本質的に0.01~15.0重量部のゲル生成性重合体からなる放出-遅延性成分、並びに適宜他の助剤および添加剤を含有することを特徴とする、長期にわたり持続する調節された放出性および高い貯蔵安定性を有する経口的に投与可能な固体製剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 0.5～10重量部の約15,000～1,000,000の平均分子量を有するポリビニルピロリドンまたは他の共沈物生成性重合体中の共沈物としての1重量部の無定形の活性化化合物、並びに適宜本質的に0.01～15.0重量部のゲル生成性重合体からなる放出遅延性成分、並びに適宜他の助剤および添加剤を含有することを特徴とする、長期にわたり持続する調節された放出性および高い貯蔵安定性を有する経口的に投与可能な固体制剤。

【請求項2】 0.5～10重量部の約15,000～1,000,000の平均分子量を有するポリビニルピロリドンおよび1重量部の活性化化合物を適当な有機溶媒の中に溶解させ、そしてこの溶液を直接0.01～15.0重量部のゲル生成性重合体および／または他の助剤の顆粒化のために使用するか、或いは該ゲル生成剤および／または助剤をこの溶液中に懸濁させそして溶媒を次に一般的方法により除去し、そして得られる共沈物予備混合物を一般的方法により必要に応じて他の助剤を用いて適当な固体制剤に転化させることを特徴とする、請求項1に従う製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、特に問題になるバイオアピリティを有する微溶性活性化化合物のための、活性化化合物の調節された放出性を有する製剤およびそれらの製造方法に関する。

【0002】低い水溶解度を有する多数の製薬的に活性化化合物は貯蔵時に十分なほど安定であり且つ適切なバイオアピリティを有する製剤調合物に調剤するのが非常に困難である。適切なバイオアピリティを得るためには、微溶性活性化化合物、例えばジヒドロピリジン類、は短時間内に高い放出速度を示す調合物として供給されて適切な血漿水準を得る。

【0003】無定形のまたは溶解された形状の活性化化合物は対応する結晶性活性化化合物より高いバイオアピリティをしばしば有することが知られている。特に、再結晶化する傾向を有する化合物は、しばしばそれらのバイオアピリティが再現性がないかまたは比較的長期間の貯蔵時間後に相当減じられるため、問題を起こす。

【0004】安全性および患者のコンプライアンスを改良するためには、特に長期処置用には1日当たりの投与頻度を例えば1日に1回または2回に減少させることが望ましい。

【0005】本発明は、0.5～10重量部の、好適には1.0～5.0重量部の、約15,000～1,000,000の、好適には100,000までの、平均分子量を有するポリビニルピロリドン中の共沈物としての1重量部の無定形の活性化化合物、並びに本質的に0.01～15.0重量部のゲル生成性重合体からなる放出遅延性成分、並びに適宜他の助剤および充填剤を含んでな

2

る、高いバイオアピリティおよび調節された長期にわたり持続する放出性を有する経口的に投与可能な安定な製剤に関する。

【0006】活性化化合物共沈物およびそれを含んでなる調節された放出性の製剤の貯蔵安定性におけるこの予期せぬ改良は微水溶性の活性化化合物に関する一般的原理として見いだされた。

【0007】例として挙げられるものは、ジヒドロピリジン類、例えばニフェジピン(nifedipine)、ニモジピン(nimodipine)、ニトレンジピン(nitrendipine)、ニソルジピン(nisoldipine)、フェロジピン(felodipine)もしくはニカルジピン(nicardipine)、非ステロイド系抗炎症活性化化合物、例えばケトプロフェン(ketoprofen)、イブプロフェン(ibuprofen)もしくはフルルビプロフェン(flurbiprofen)、または抗細菌活性化化合物、例えばスフォナミド(sulfonamide)、キノロン(quinolone)、テトラサイクリン(tetracycline)もしくはマクロリド(macrolide)種類からのものである。特に代表例として挙げられるものはニモジピンおよびニフェジピン活性化化合物である。ニモジピンおよびニフェジピンは約1.0および7.0mg/lの溶解度しか有していない。現在までに市販されているニモジピン錠剤は活性化化合物の急速放出性を示しそして適切な血漿水準を保証するためには1日3回の投与が必要である(DE 32 05 399)。本発明に従うニモジピンの調節された放出性の錠剤は長期にわたり持続する活性を示しそして1日2回の投与を必要とする。

【0008】例えば非常に微細に粉碎されたニモジピン結晶を使用する一般的技术に基づくいてニモジピン遅延放出性調剤を製造するためのこれまでの試みは成功を収めなかった。この微溶性活性化化合物を用いる全ての試みは非常に低いバイオアピリティをもたらした。

【0009】加熱により液化される重合体の中に無定形の活性化化合物を溶解させるための既知の方法(溶融方法または溶融押し出し方法)は非常に複雑でありそして相対的に大きい割合の補助賦形剤を必要とする(EP 0 240 904およびEP-A-0 240 906)。

【0010】微溶性活性化化合物の放出速度を増加させる他の方法は架橋結合された重合体上への薬理的に不活性の製剤助剤と一緒にした活性化化合物の吸着である。全てのこれらの吸着剤の必須成分は水不溶性の橋かけ結合された重合体である。調節された放出性の調剤を製造するためにはこれらの吸着剤が膨潤性重合体と混合される(EP 0 429 187およびUS 5 128 142)。

【0011】驚くべきことに、架橋結合された重合体を用いずに微溶性活性化化合物を含有する遅延放出性錠剤を製造できることが見いだされた。従って錠剤中の助剤物質の割合は顕著に減じられそして比較的小さい飲みやすい錠剤を製造することができる。

3

【0012】この方法で製造された調節された放出性の錠剤は、驚異的に高い貯蔵安定性も示すようである。試験管内試験を行う時には、それらはほぼ直線状の放出性を示し、そして結晶性活性化合物は、各々共沈物または薬用量の形態では、例えばX線分析の如き一般的方法によってもはや検出できない。

【0013】本発明に従う調節された放出性の製剤は活性化合物および助剤の一般的組成を有することができる。それらは好適には1重量部の無定形の活性化合物、0.5~10重量部の、好適には1~4重量部の、共沈物-生成性重合体、特に15,000~1,000,000の平均分子量を有するポリビニルピロリドン(PVP)、および場合により0.01~15.0重量部の、好適には0.1~4重量部の、ゲル生成剤、好適にはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含有する。調節された放出形を与えるためのその後の処理も同様に一般的方法により、例えば必要なら1種もしくはそれ以上のゲルを生成する重合体を水の存在下で追加使用することにより、行われる。必要なゲル-生成性重合体の合計量は望まれる遅延効果に依存しており、そしてそれは一般的方法で適当に変えることができる。

【0014】活性化合物-重合体共沈物の場合には、活性化合物および重合体を同時に溶解させる有機溶媒が好適に使用される。活性化合物および重合体を異なる溶媒の中に別個に溶解させそしてそれらを混合することもできる。特に適する溶媒は、各々の炭素数が6までの、特に4までの、低分子量のハロゲン化された炭化水素類、ケトン類および/またはアルコール類である。特に興味あるものは、簡単な方法で除去および再回収できる溶媒、例えばアセトン、塩化メチレン、クロロホルム、エタノール、メタノールおよびイソプロパノールまたはそれらの混合物である。

【0015】適する共沈物生成剤は一般的な重合体、特に15,000~1,000,000の平均分子量を有するPVP、好適には商品名KOLLIDON12PF、-17PF、-25、-30、-90または-VA64として市販されているそれらの共重合体を含む市販のPVPタイプである。

【0016】適するゲル生成剤も一般的な重合体、好適には低い、平均的なまたは高い粘度を有するセルロースエーテル類、例えばヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロースおよび/またはポリエチレングリコール類である。セルロースエーテル類は放出一遅延性成分および共沈物生成剤として使用することができる。

【0017】共沈物の可能な製造方法は、1重量部の活

4

性化合物を0.5~10重量部の、好適には1~4重量部の、共沈物-生成性重合体(PVP)および場合によりセルロースエーテルと共に両成分が溶解する量の有機溶媒の中に溶解させるかまたは活性化合物および重合体の異なる溶液を製造しそしてこれらの溶液を組み合わせる1つの溶液を与える方法である。この溶液を0.01~13重量部の、好適には0.1~2重量部の、ゲル生成剤および/または他の助剤の顆粒化のために直接使用することもでき、或いは他の助剤/ゲル生成剤をこの溶液に加えそして有機溶媒を次に除去することもできる。溶媒の除去は一般的方法により、例えば70~150℃の間の、好適には90~120℃の間の、高められた温度において5~200ミリバールの圧力下で行われる。一般的な噴霧-乾燥方法もこの目的のために適する。必要なら、この乾燥を窒素雰囲気下で行うこともできる。乾燥期間は溶媒および他の成分の性質および量により決められ、そして30分間~3日間の間であってよい。乾燥は好適には2~48時間内で行われる。得られた乾燥共沈物を場合によりさらに乾燥圧縮段階にかけて例えば約1.5~3.5ml/gの所望するかさ容量を得ることもできる。

【0018】このようにして得られる共沈物予備混合物(premixture)を直接または追加の放出一遅延性成分もしくは助剤の添加により完成製剤にすることができる。調節された放出性の調剤を製造する時には、これは例えば1重量部の予備混合物を10重量部までのゲル-生成性重合体および適宜他の助剤と混合することにより行われる。必要な場合のみ追加のゲル生成剤が使用され、すなわち、合計量のゲル生成剤が放出速度を調節する。この混合物を次に一般的方法によりさらに処理して錠剤または他の固体薬用量形を与える。

【0019】放出一遅延性成分のゲル-生成性重合体として挙げられるものは好適には、ヒドロキシアセチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(NaCMC)、メチルセルロース(MC)およびエチルセルロース(EC)である。特に適するセルロース誘導体はHPMCを基にしたものである。他のゲル生成剤、例えばアルギン酸ナトリウム、カラゲナン類、ガラクトマンナン、寒天、アラビアガム、グアーガム、キサンタンガムおよびカルボキシポリメチレンまたは澱粉の誘導体、ペクチン、キチン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、アクリルおよびメタクリル酸エステル類の共重合体並びにそれらの混合物を使用することもできる。好適には20℃における少なくとも15mPa-s⁻¹の2重量/重量%溶液の粘度を有するこれらの重合体を使用される。

【0020】本発明に従う調節された放出性の製剤は適切には1個の個別製剤当たり10~400mgの活性化

合物を含有する。調節された放出性の製剤の場合には、薬用量は1つの個別薬用量当たり20~400mg、好適には30~120mgの活性化化合物である。

【0021】本発明に従う調節された放出性の製剤は特に共沈物中の残存溶媒含有量が高すぎない限り陽性効果を生ずる。好適には、この残存溶媒含有量は、共沈物の重量に基づいて、1重量%より多くなくすべきであり、好適には0.8重量%より少なくすべきである。

【0022】例えば90mgの無定形ニモジピンを含有する本発明に従う調節された放出性の共沈物錠剤は非常に良好な貯蔵安定性を示す。先行技術の知識では、例えばニモジピンまたはニフェジピンの如き微溶性活性化化合物用の満足のいくバイオアビリティを有する安定で且つ小型の遅延-放出性の共沈物を水-不溶性の橋かけ結合された重合体を用いずに製造できるということは予想されなかった(EP 0429 187およびUS 5 128 142参照)。

【0023】例えばニフェジピンおよびニモジピンの如き感光性の活性化化合物の場合には、活性化化合物が光により変性しないようにするために次に調節された放出性の錠剤に光-保護コーティングを付与すべきである。このコーティングは例えばHPMC(膜生成剤)、PEG(可塑剤)、二酸化チタンおよび酸化鉄(光-拡散性および吸収性顔料)からなる水性懸濁液を噴霧することにより行われる。コーティング工程中に、熱い空気が錠剤床上に吹き込まれる。

【0024】下記の実施例は本発明の主題を説明するものでありそれを限定するものではない。

【0025】

【実施例】

活性化化合物-共沈物/中間体の製造

実施例1

1kgのニモジピンを2.5kgのPVP(分子量29,000)と一緒に十分量のアセトン中に溶解させる。アセトンを次に高められた温度および減じられた圧力において除去して0.6%以下の残存溶媒含有量に下げる。乾燥された共沈物をふるいにかけて、そして得られた微細粉末を一般的方法によりさらに処理して錠剤を与えることができる。

【0026】実施例2

実施例1と同様にして、1部のニモジピンおよび2.5部のPVPおよび1部のHPMC 50 CPを含有する共沈物を製造する。アセトンの代わりにイソプロパノール溶媒を使用する。

【0027】実施例3

実施例2と同様にして、HPMC 50 CPの代わりにHPMC 1500 CP重合体を使用する。

【0028】実施例4

実施例2と同様にして、HPMC 50 CPの代わりにHPMC 4000 CP重合体を使用する。

【0029】実施例5

実施例1と同様にして、2.5kgの平均分子量45,000のPVPを使用する。

【0030】実施例6

実施例2と同様にして、1.5kgの分子量1,000,000のPVPを使用しそしてさらにイソプロパノールの代わりにエタノール溶媒を使用する。HPMC 50 CPを加える前にニモジピンおよびPVPのエタノール溶液は透明である。

10 【0031】実施例7

組成は実施例4の通りである。ニモジピンおよびPVPをアセトン中に溶解させるか、またはニモジピンをアセトン中にそしてPVPをエタノール中に別個に溶解させそしてこれらの溶液を次に混合する。この透明な溶液をHPMC 4000 CPとの顆粒化用を使用する。溶媒を次に一般的方法により除去する。

【0032】実施例8

実施例7と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用する。

20 【0033】実施例9

実施例8と同様にして、1.5kgの分子量1,000,000のPVPを使用する。

【0034】実施例10

実施例8と同様にして、HPMC 4000 CPの代わりにHPMC 100,000 CP重合体を使用する。3.0kgのPVP(分子量29,000)を使用する。

【0035】実施例11

実施例8と同様にして、PVPの代わりにコポリドン/コリドンVA64共重合体を使用する。

30 【0036】実施例12

実施例1と同様にして、アセトンの代わりにエタノール溶媒を使用しそしてPVPの代わりにHPMC 15,000 CP重合体を使用する。

【0037】実施例13

実施例1と同様にして、アセトンの代わりにイソプロパノール溶媒を使用する。

【0038】実施例14

実施例1と同様にして、アセトンの代わりに塩化メチレン溶媒を使用する。

40 【0039】実施例15

実施例7と同様にして得られた共沈物を減圧(<300ミリバール)下で流動床顆粒器の中で60~120℃の間の温度において噴霧顆粒化により調合する。

【0040】実施例16

実施例1と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用しそして2.0kgのPVP(分子量29,000)を使用する。

【0041】実施例17

50 実施例1と同様にして、ニモジピンの代わりにケトプロフェン活性化化合物を使用する。

【0042】実施例18

実施例1と同様にして、1.5kgの平均分子量1,000,000のPVPを使用する。アセトンの代わりにエタノールを使用する。

【0043】実施例19

実施例12と同様にして、HPMCの代わりにヒドロキシプロピルセルロース（HPC）重合体を使用する。

【0044】実施例20

実施例19と同様にして、HPCの代わりにメチルセルロース（MC）重合体を使用する。

【0045】実施例21

実施例20と同様にして、MCの代わりにヒドロキシエチルセルロース（HEC）重合体を使用する。

【0046】実施例22

実施例18と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用する。

【0047】実施例23

実施例5と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用する。

【0048】実施例24

実施例12と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用する。

【0049】実施例25

実施例19と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用する。

【0050】実施例26

実施例20と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用する。

【0051】実施例27

実施例21と同様にして、ニモジピンの代わりにニフェジピン活性化化合物を使用する。

【0052】放出-遅延性成分の加入および／または相乗作用付与並びに固体製剤薬用量形としてのその後の処理

実施例28

75.76重量部の実施例1に従い得られた共沈物粉末を24.05重量部のHPMC-4000CPと混合し、そして次に0.19重量部のステアリン酸マグネシウムと混合し、そしてその後に圧縮して各々が90mgのニモジピンを含有する錠剤を与える。得られた錠剤を次にコーティングする。

【0053】実施例29

74.12重量部の実施例1に従い得られた共沈物粉末を21.74重量部のHPMC-4000CP、3.95重量部のHPMC-1500CPおよび0.19重量部のステアリン酸マグネシウムと混合し、そしてその後に圧縮して各々が90mgのニモジピンを含有する錠剤を与える。得られた錠剤を実施例28と同様にしてコーティングする。

【0054】実施例30

67.15重量部の実施例18に従い得られた共沈物粉末を32.6重量部のHPMC1500CPおよび0.25重量部のステアリン酸マグネシウムと混合し、そしてその後に圧縮して各々が90mgのニモジピンを含有する錠剤を与える。得られた錠剤を実施例28と同様にしてコーティングする。

【0055】実施例31

84.2重量部の実施例2に従い得られた共沈物粉末を15.6重量部のHPMC-4000CPと混合し、乾燥形態に圧縮し、ふるいにかけそして次に0.2重量部のステアリン酸マグネシウムと混合し、そしてその後に圧縮して錠剤を与える。得られた錠剤を次にコーティングする。

【0056】実施例32

53.8重量部の実施例23に従い得られた共沈物粉末を41重量部のHPMC-4000CPおよび5重量部のラクトースおよび0.2重量部のステアリン酸マグネシウムと混合し、そしてその後に圧縮して錠剤を与える。得られた錠剤を次にコーティングする。

20 【0057】実施例33

49.9重量部の実施例16に従い得られた共沈物粉末を同量のHPMC-15,000CPおよび0.2重量部のステアリン酸マグネシウムと混合し、そしてその後に圧縮して錠剤を与える。得られた錠剤を次にコーティングする。

【0058】実施例34

88重量部の実施例10に従い得られた共沈物粉末を11.7重量部のHPMC100,000CPおよび0.3重量部のステアリン酸マグネシウムと混合し、そしてその後に圧縮して錠剤を与える。得られた錠剤を次にコーティングする。

【0059】本発明の主なる特徴および態様は以下のとおりである。

【0060】1. 0.5～10重量部の約15,000～1,000,000の平均分子量を有するポリビニルピロリドンまたは他の共沈物生成性重合体中の共沈物としての1重量部の無定形の活性化化合物、並びに適宜本質的に0.01～15.0重量部のゲル生成性重合体からなる放出-遅延性成分、並びに適宜他の助剤および添加剤を含んでなる、長期にわたり持続する調節された放出性および高い貯蔵安定性を有する経口的に投与可能な固体製剤。

【0061】2. 活性化化合物が無定形で1.0～4重量部の約15,000～100,000の平均分子量を有するポリビニルピロリドンとの共沈物として存在することを特徴とする、上記1に従う経口的に投与可能な固体製剤。

50 【0062】3. 放出-遅延性成分として、それが0.1～10重量部のゲル生成性セルロースエーテルを含有することを特徴とする、上記1に従う経口的に投与可能

な固体製剤。

【0063】4.それがジヒドロピリジン群からの活性化合物を含有することを特徴とする、上記1に従う経口的に投与可能な固体製剤。

【0064】5.0.5～10重量部の約15,000～1,000,000の平均分子量を有するポリビニルピロリドンおよび1重量部の活性化合物を適当な有機溶媒の中に溶解させ、そしてこの溶液を直接0.01～15.0

重量部のゲル生成性重合体および／または他の助剤の顆粒化のために使用するか、或いは該ゲル生成剤および／または助剤をこの溶液中に懸濁させそして溶媒を次に一般的方法により除去し、そして得られる共沈物予備混合物を一般的方法により必要に応じて他の助剤を用いて適当な固体製剤に転化させることを特徴とする、上記1に従う製剤の製造方法。

フロントページの続き

(72)発明者 アンドレアス・オーム
ドイツ41468ノイス・ザンクトーゲオルク
ーシュトラッセ36

(72)発明者 ベーター・クルカ
ドイツ40764ランゲンフェルト・シュリー
パーシュトラッセ22
(72)発明者 ゲルト・トツベル
ドイツ51519オーデンタール・ハイデベ
ーク7